

Imunosupresivi

ANITA MARTINAC i BRANKA ZORC

Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Zagreb

Uvod

Imunosupresivi su lijekovi koji potiskuju imunološku reakciju. Supresija jednog od najvažnijeg obrambenog sustava u organizmu poželjna je samo pri transplantaciji tkiva ili organa i u liječenju autoimunih bolesti. Pritom je potrebno što jače potisnuti imunološku reakciju prema određenom antigenu i očuvati opću imunološku reaktivnost. Prema učinku na imunološki sustav, imunosupresive dijelimo na nespecifične i specifične. Većina imunosupresiva koji se danas primjenjuju djeluju nespecifično, a klinički najvažniji specifični imunosupresiv je anti-Rh₀(D)-humani imunoglobulin, koji sprječava senzibilizaciju Rh-negativne majke na antigen D iz Rh₀-pozitivnog djeteta (1).

U nespecifične imunosupresive spadaju:

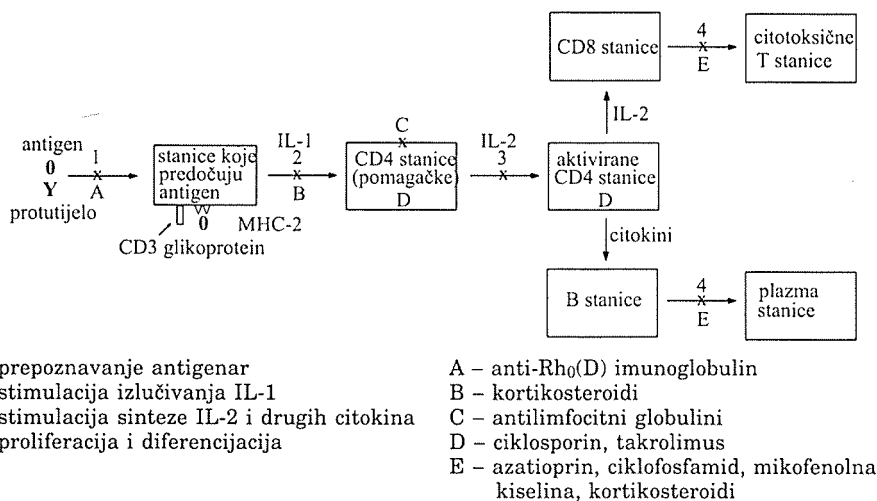
- ciklosporin, takrolimus i sirolimus,
- kortikosteroidi (prednizon, prednizolon),
- citostatici (azatioprin, merkaptopurin, ciklofosamid, metotreksat, klorambucil, mikofenolat-mofetil),
- antitijela (antilimfocitni globulin, monoklonska antitijela, npr. kam-pat-1H, inolimomab, muromonab-CD3, zolimomab aritroks).

Svima je zajedničko da potiskivanjem imunološkog odgovora povećavaju i sklonost organizma prema infekcijama. Također povećavaju rizik pojave karcinoma.

Mjesta djelovanja najvažnijih nespecifičnih i specifičnih imunosupresiva prikazana su na Slici 1.

Ciklosporin

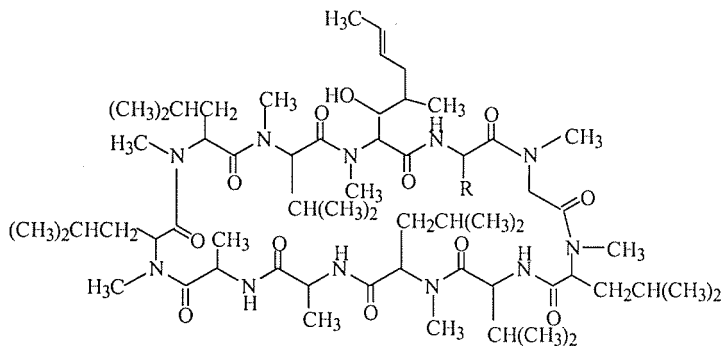
Ciklosporin je smjesa hidrofobnih, srodnih cikličkih peptida, koje proizvodi gljivica *Tolypocladium inflatum* Gams (2). Najvažniji je ciklosporin A (Slika 2). Građen je od 11 aminokiselina (3). Snažni je imunosupresiv, koji djeluje specifično na limfocite. Inhibira sintezu limfokina, prvenstveno interleukina-2 u pomagačkim limfocitima T i interleukina-1 u monocitima. Ne umanjuje fagocitnu aktivnost stanica retikuloendotelnog sustava, što je bitno za otpornost na infekcije. Primjenjuje se pri transplantaciji tkiva i organa, npr. bubrega, pluća, srca, pa čak i koštane srži, jer za razliku od drugih imunosupresiva ima slab učinak na koštanu srž. Od uvođenja ciklosporina u



Slika 1. Mjesta djelovanja najvažnijih nespecifičnih i specifičnih imunosupresiva (1)

terapiju porastao je broj uspješnih transplantacija organa (4). Peroralno se daje dva tjedna, u dozama od 10–15 mg po kilogramu tjelesne mase dnevno. Intravenski se daje trećina peroralne doze. S terapijom se počinje 4–12 h prije transplantacije. Uglavnom se kombinira s kortikosteroidima. Može se primijeniti i u liječenju bolesti s autoimunom komponentom (astma, aplastična anemija, Behcetov sindrom, multipla skleroza, miastenija gravis, reumatoidni artritis, psorijaza) ako je standardna terapija neuspješna.

Apsorpcija ciklosporina iz konvencionalnih preparata je nepotpuna i promjenjiva i ovisi o sekreciji žuči. Bioraspoloživost je oko 30%, a maksimum koncentracije u plazmi postiže se 3,5 sata nakon peroralne doze. Upotrebom peroralnih mikroemulzija značajno se povećava apsorpcija, brzina djelovanja i bioraspoloživost (4). Dobro se distribuira po tijelu i ulazi u krvne stanice.



Slika 2. Ciklosporin A

Prolazi kroz placentu i u majčino mlijeko pa je kontraindiciran u trudnica i dojilja. Metabolizira se u jetri i uglavnom izlučuje fecesom (6% urinom, a manje od 0.1% u nepromijenjenom obliku). Vrijeme polueliminacije lijeka iznosi 24 h.

Najvažnija nuspojava ciklosporina je nefrotoksičnost, koja često uzrokuje smanjivanje doze ili prekid terapije. Nadalje, ciklosporin može uzrokovati oštećenje jetre, hipertrofiju gingive, edeme, hiperlipidemiju i osteoporozu. Toksičnost ciklosporina pripisuje se produktima metabolizma.

Takrolimus

Takrolimus je makrolid kojeg proizvodi *Streptomyces tsukubaensis*. Djeluje na limfocite T inhibirajući ekspresiju limfokina pa nastaje apoptoza i degranulacija limfocita. Učinak takrolimusa na limfocite je sličan učinku ciklosporina, ali jači. Primjenjuje se pri transplantaciji organa te kod autoimunih bolesti i ostalih imunoposredovanih oboljenja, peroralno ili intravenski. Najvažnije su nuspojave u terapiji takrolimusom nefrotoksičnost i neurotoksičnost.

Sirolimus

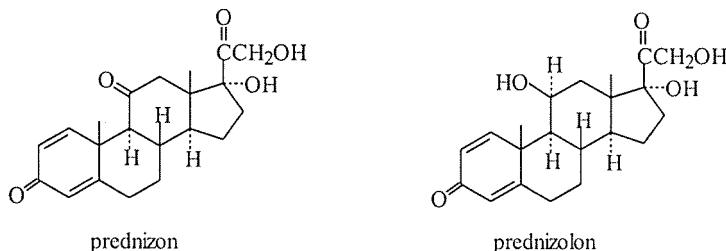
Sirolimus je makrolid kojeg proizvodi *Streptomyces hygroscopicus*. Posjeduje jako imunosupresivno djelovanje pa se upotrebljava za sprječavanje odbacivanja transplantiranog organa te kod nekih autoimunih bolesti. Pokazuje još i antimikotsko i citostatsko djelovanje.

Kortikosteroidi

Mehanizam imunosupresivnog djelovanja glukokortikoida povezan je s njihovim protuupalnim djelovanjem (1). Pretpostavlja se da ti hormoni koče primarno rane stupnjeve razvoja stanične imunosti i to ometanjem funkcija makrofaga i limfocita T. Kortikosteroidi inhibiraju sintezu i djelovanje citokina u spomenutim stanicama, koji djeluju kao regulatori ili efektori specifičnih i nespecifičnih imunoloških reakcija, npr. sprječavaju djelovanje faktora inhibicije migracije makrofaga (MIF), inhibiraju ekspresiju gena za više citokina (IL-1, IL-2, IL-6 i interferon- α) te ometaju interakcije između IL-2 i njegovih receptora na aktiviranim limfocitima T. Kortikosteroidi istodobno oštećuju i humoralnu obrambenu reakciju (zbog inhibicije IL-1, IL-4 i IL-5 smanjena je stimulacija i proliferacija limfocita B).

Kortikosteroidi se primjenjuju za prevenciju odbacivanja transplantata, sami ili u kombinaciji s drugim imunosupresivima, te u liječenju autoimunih bolesti (npr. autoimune hemolitičke anemije i sistemskog eritematoznog lupusa). Od kortikosteroida se kao imunosupresivi najčešće upotrebljavaju prednizon i prednizolon, polusintetski analozi prirodnih glukokortikoida

kortizona, odnosno hidrokortizona, od kojih se razlikuju samo po dvostrukoj vezi u položaju 1 (Slika 3) (3).



Slika 3. Prednison i prednizolon

Najčešće su nuspojave u terapiji kortikosteroidima Cushingov sindrom, psihoza, dijabetes, sklonost infekcijama i hipertenzija. Te nuspojave su naročito izražene pri dugotrajnoj ili doživotnoj terapiji autoimunih bolesti. Da bi se nuspojave ublažile, preporučuju se prekidi terapije, u kojima se kortikosteroidi zamjenjuju drugim imunosupresivima.

Citostatici

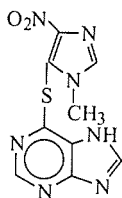
Zbog razlika u proliferaciji tumorskih stanica i limfocita terapijske sheme primjene citostatika za postizanje imunosupresije razlikuju se od shema primjene tih lijekova u terapiji tumora (1). Citostatici se kao imunosupresivi upotrebljavaju u manjim dozama i kontinuirano, a kao antitumorski lijekovi u velikim dozama i diskontinuirano. Citostatici djeluju prvenstveno na limfocite, dok su makrofagi relativno rezistentni.

Svi citostatici su i imunosupresivi, no za potiskivanje imunološkog odgovora najčešće se upotrebljavaju azatioprin, merkaptopurin, ciklofosfamid, metotreksat i klorambucil.

Azatioprin

Azatioprin, 6-[(1-metil-4-nitro-1H-imidazol-5-il)tio]-1H-purin, je antimetabolit, derivat merkaptopurina (Slika 4) (3, 4). Citostatik je i imunosupresiv, sličnog djelovanja kao merkaptopurin u kojeg prelazi u organizmu. Najjače djeluje na limfocite T, ali inhibicijom njihove funkcije potiskuje i funkciju limfocita B. Primjenjuje se peroralno ili intravenski, pri transplantaciji organa (srca, bubrega, jetre, pluća) i kod nekih autoimunih bolesti (sistemski lupus eritematosus, reumatoidni artritis, polimiozitis). Doze azatioprina variraju od 1 do 5 mg po kilogramu tjelesne mase, ovisno upotrebljavaju li se istodobno i drugi lijekovi (4).

Azatioprin se dobro apsorbira iz gastrointestinalnog trakta. Metabolizira se prvo do merkaptopurina, koji se zatim dalje transformira. I azatioprin i

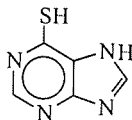


Slika 4. Azatioprin

merkaptopurin se vežu na proteine plazme u količini od oko 30%. Primijenjen peroralno ili intravenski, azatioprin se brzo eliminira iz cirkulacije i to u obliku metabolita čiji međusobni odnos varira od pacijenta do pacijenta. Samo se mali dio eliminira urinom u nepromijenjenom obliku. Najznačajnije su nuspojave u terapiji azatioprinom hepatotoksičnost, depresija koštane srži, gastrointestinalne smetnje i reverzibilna alopecija.

Merkaptopurin

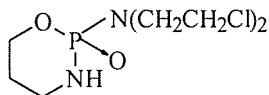
Merkaptopurin (6-purintiol) je analog purinskih baza hipoksantina i adenina (Slika 5). Kao antimetabolit interferira pri sintezi nukleinskih kiselina te ima citostatičko i imunosupresivno djelovanje (4). Kao imunosupresiv primjenjuje se peroralno i intravenski u terapiji nekih autoimunih bolesti, ali je danas uglavnom zamijenjen azatioprinom. Oko 50% doze peroralno primijenjenog merkaptopurina apsorbira se iz gastrointestinalnog trakta. Postotak bioraspoloživosti je čak i niži zbog metaboličkih promjena pri prvom prolazu kroz jetru. Brzo se raspodjeljuje po tkivima i tjelesnim tekućinama. Metabolizira se u jetri metilacijom i oksidacijom te stvaranjem sulfata. Izlučuje se urinom u obliku metabolita te djelomično u nepromijenjenom obliku. Merkaptopurin prolazi kroz krvno-moždanu barijeru (nađen je u cerebrospinalnom likvoru, ali u supertapijskoj koncentraciji). Nuspojave koje uzrokuje merkaptopurin slične su nuspojavama azatioprina.



Slika 5. Merkaptopurin

Ciklofosamid

Ciklofosamid (*N,N*-bis(2-kloretil)tetrahidro-2H-1,3,2-oksazafosforin-2-amin-2-oksid) alkilirajući je agens citostatskog djelovanja (Slika 6). Kao imunosupresiv primjenjuje se pri transplantaciji tkiva i organa te u terapiji amiloidoze, Behçetovog sindroma, glomerulonefritisa, idiopatske trombocitopenije, polimiozitisa, raznih vrsta vaskulitisa i još nekih autoimunih bolesti (4). Pri transplantaciji daju se visoke doze, obično u kombinaciji s busulfanom. Može se primijeniti peroralno i intravenski.

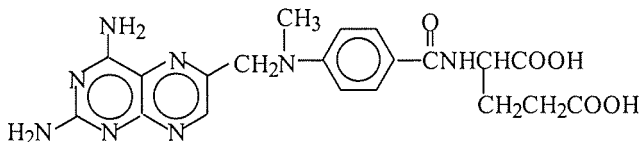


Slika 6. Ciklofosfamid

Ciklofosfamid se dobro apsorbira iz gastrointestinalnog trakta (bioraspoloživost je veća od 75%), a zatim distribuira po tkivima. Prolazi krvno-moždanu barijeru. Izlučuje se uglavnom urinom u obliku metabolita. Samo se mali dio eliminira u nepromijenjenom obliku. Prolazi kroz placentu i u mlijeko. Pri primjeni visokih doza mogu se razviti pancitopenija i hemoragijski cistitis.

Metotreksat

Metotreksat je antimetabolit koji inhibira dihidrofolat reduktazu, enzim odgovoran za redukciju dihidrofolne u tetrahidrofolnu kiselinu (Slika 7). Budući da je tetrahidrofolna kiselina neophodna za sintezu purina i pirimidina, inhibicijom metabolizma folata umanjuje se sinteza DNA i RNA (4). Da bi se spriječila neželjena djelovanja na krvne stanice i gastrointestinalni sustav, uz veće doze metotreksata daju se folna kiselina ili nukleozid timidin. Metotreksat se upotrebljava pri transplantaciji koštane srži te u terapiji psorijaze i reumatoidnog artritisa. Zbog izraženih nuspojava daje se samo za teške oblike psorijaze, koji ne reagiraju na drugu terapiju. Zabilježeni su i pokušaji primjene metotreksata u terapiji sarkoidoze, polimiozitisa, ciroze jetre i drugih autoimunih bolesti.

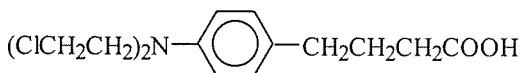


Slika 7. Metotreksat

U malim dozama se brzo apsorbira iz gastrointestinalnog trakta, dok se veće doze slabije apsorbiraju. Djelomično se metotreksat može metabolizirati u crijevima i prije apsorpcije. Nakon apsorpcije raspodjeljuje se po tkivima i ekstracelularnoj tekućini. U stanice ulazi aktivnim transportom. U obliku poliglutamata može se zadržati u organizmu (posebno u jetri) i do nekoliko mjeseci. Izlučuje se urinom. Male količine izlučuju se fecesom. Metotreksat je pronađen u majčinom mlijeku, a prolazi i kroz placentu. Neznatne količine su detektirane i u cerebrospinalnom likvoru. Najznačajnije su nuspojave depresija koštane srži, hepatotoksičnost, tubularna nekroza, defektna oogeneza i spermatogeneza. Poseban oprez potreban je u osoba s oštećenom jetrom i bubrezima, alkoholičara i pacijenata s ulkusom.

Klorambucil

Klorambucil, 4-[bis(2-kloretil)amino]benzenbutanska kiselina, također je alkilirajući agens (Slika 8). Zbog imunosupresivnih svojstava primjenjuje se u terapiji raznih autoimunih bolesti (npr. amiloidoza, Behcetov sindrom, glomerulonefritis, primarna ciroza jetre, sistemski lupus eritematosus). Kao citostatik upotrebljava se u liječenju leukemije i limfoma, uključujući Hodgkinsovu bolest (4).

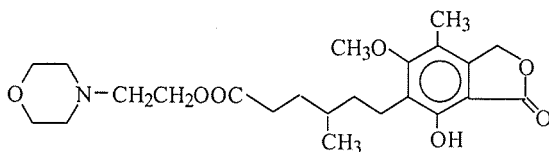


Slika 8. Klorambucil

Klorambucil se brzo i gotovo u potpunosti apsorbira iz gastrointestinalnog trakta. Metabolizira se u jetri. Klorambucil i njegovi metaboliti vežu se za proteine plazme u visokom postotku. Izlučuje se urinom u obliku metabolita, a manje od 1% doze ostaje nepromijenjeno. Najznačajnije nuspojave za vrijeme terapije klorambucilom uključuju depresiju koštane srži, gastrointestinalne smetnje, neurotoksičnost i sterilitet.

Mikofenolat-mofetil

Mikofenolat-mofetil je morfolinoetilni ester mikofenolne kiseline (Slika 9). Dobiva se polusintetski, esterifikacijom mikofenolne kiseline koja se izolira iz plijesni *Penicillium stoloniferum*. U organizmu se brzo hidrolizira u aktivnu mikofenolnu kiselinu koja sprječava proliferaciju antitijela i limfocita T i B. Inhibitor je inozin monofosfat dehidrogenaze, važnog enzima u sintezi purina u limfocitima.



Slika 9. Mikofenolat-mofetil

Antitijela

Kao imunosupresivi mogu se rabiti poliklonska i monoklonska antitijela. Među poliklonskim antitijelima najvažniji su antilimfocitni globulini, a među monoklonskim kampat-1H, inolimomab i muromonab-CD3 (4). Monoklonska antitijela daju sigurniji terapijski odgovor od poliklonskih.

Antilimfocitni (antitimocitni) globulini

Antilimfocitni (antitimocitni) imunoglobulini poliklonska su antitijela izolirana iz seruma životinja imuniziranih limfocitima humanog timusa (4). Antilimfocitni imunoglobulini djeluju protiv svih tipova limfocita, a izoliraju se iz seruma konja. Antitimocitni imunoglobulini selektivno djeluju na limfocite T, a dobivaju iz seruma kunića. Iako postoji razlika između ta dva tipa imunoglobulina, u praksi se obično njihovi nazivi upotrebljavaju kao sinonimi. Pri imunizaciji, osim antitijela na limfocite stvaraju se i antitijela na granulocite, trombocite i serumske proteine, koji se moraju ukloniti adsorpcijom.

Ova vrsta imunosupresiva djeluje posebno na limfocite T uzrokujući limfopeniju i oštećenje stanične imunosti. Limfopenija se pojavljuje već nakon prve doze antilimfocitnog seruma. Antilimfocitni imunoglobulini se primjenjuju u terapiji i profilaksi akutnog odbacivanja transplantata. Obično se kombiniraju s drugim imunosupresivima, npr. s azatioprinom, kortikosteroidima i ciklosporinom. Tijekom terapije moguće su groznice, mučnine, hipotenzije, leukopenije i trombocitopenije. Prisutnost stranih proteina može uzrokovati reakcije hiperosjetljivosti (serumska bolest ili reakcije na koži). Nije isključen ni anafilaktički šok.

Kampat-1H

Kampat-1H je modificirani oblik kampat-1 monoklonskog antitijela na CDw52 antigen u limfocitima (4). Limfocit na kojeg se ovo antitijelo veže ima smanjenu imunogenost. Primjenjuje se u terapiji limfoma i limfoproliferativnih bolesti te kod vaskulitisa i reumatoidnog artritisa.

Inolimomab

Inolimomab je monoklonsko antitijelo usmjereno na alfa-lanac interleukin-2 receptora (4). Ispituje se njegovo imunosupresivno djelovanje u terapiji i prevenciji odbacivanja organa nakon transplantacije.

Muromonab-CD3

Muromonab-CD3 je murinsko monoklonsko antitijelo za T3 (CD3) antigen limfocita T (neophodan za prepoznavanje i imunološki odgovor). Specifično blokira djelovanje limfocita T bez utjecaja na koštanu srž. Daje se protiv odbacivanja transplantata u dozama od 5 mg dnevno, intravenski, tijekom 10–14 dana (4). Pacijente treba pažljivo pratiti 48 h nakon prve doze, jer je moguća pojava plućnog edema, hipersenzibiliziranosti i dispneje. Da bi se spriječila ili umanjila neželjena djelovanja, izravno prije terapije muromonabom mogu se dati kortikosteroidi.

Zolimomab aritroks

Zolimomab aritroks konjugat je monoklonskog antitijela CD5 antigena limfocita. Upotrebljava se pri prevenciji odbacivanja transplantata koštane

srži, u terapiji autoimunih bolesti te pri oboljenjima koja su povezana s imunološkim sustavom (diabetes mellitus, reumatoidni artritis).

Anti-Rh₀(D)-humani imunoglobulin

Anti-Rh₀(D)-humani imunoglobulin (Rh₀ GAM) važan je specifični imunosupresiv (1). Dobiva se iz seruma osoba senzibiliziranih na Rh₀(D)-antigen eritrocita. Davanjem već gotovih anti-Rh₀(D) protutijela povratnom spregom koči se senzibilizacija majke. Senzibilizacija Rh-negativne majke na antigen D nastaje tijekom rađanja Rh₀-pozitivnog djeteta kada njegovi eritrociti prijeđu u majčin krvotok. Isto se može dogoditi i u tijeku pobačaja ili izvanmaternične trudnoće. Senzibilizacija se može spriječiti ako se Rh₀(D)-protutijela daju majci najkasnije 72 h nakon porođaja.

Imunosupresivi u fazi ispitivanja

Među imunosupresivima koji su još u fazi ispitivanja nalaze se brekvinar-natrij (inhibitor metabolizma pirimidina), gusperimus-trihidroklorid (derivat gvanidina) i mizoribin (derivat imidazola i riboze) (4).

Immunosuppressants

by A. Martinac and B. Zorc

S u m m a r y – Immunosuppressants are drugs which suppress the immune response. They are used in organ and tissue transplantation for the prophylaxis of graft rejection and in various diseases considered to have an auto-immune component (lupus erythematosus, scleroderma, dermatomyositis, chronic severe polyarthritis, chronic active hepatitis, chronic glomerulonephritis with nephrotic syndrome, myasthenia gravis, thrombocytopenic purpura). Patients who are under chronic therapy with these agents are at higher risk of infections and cancer. The most important immunosuppressants are cyclosporin, corticosteroids, cytostatics (azathioprine, mercaptopurine, cyclophosphamide, methotrexate, chlorambucil, mycophenolate mofetil), anti-lymphocyte globulines and monoclonal antibodies (campath-1H, inolimomab, muromónab-CD3, zolimomab aritrox).

(Faculty of Pharmacy and Biochemistry, University of Zagreb, 10000 Zagreb, Croatia).

Literatura – References

1. Medicinska farmakologija (Ur. M. Bulat, J. Geber, Z. Lacković), Medicinska naklada, Zagreb, 1999.
2. E. Mutschler, H. Derendorf, Drug Actions, Basic Principles and Therapeutic Aspects, Medpharm Scientific Publishers, Stuttgart, 1995.
3. The Merck Index, 11th Edition (Ur. S. Budavari), Merck & Co., Inc., Rahway, 1989.
4. Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 32th Edition (Ur. J. E. F. Reynolds), The Pharmaceutical Press, London, 1998.

Primljeno 10 XI. 1999.